



NORMA

DA DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE

NÚMERO: 041/2011

DATA: 23/12/2011

ASSUNTO: Prescrição de Antidepressivos
PALAVRAS-CHAVE: Depressão; antidepressivos
PARA: Médicos do Sistema Nacional de Saúde
CONTACTOS: Departamento da Qualidade na Saúde (dqs@dgs.pt)

Nos termos da alínea c) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 66/2007, de 29 de maio, na redação dada pelo Decreto Regulamentar nº 21/2008, de 2 de dezembro, a Direção-Geral da Saúde, por proposta do seu Departamento da Qualidade na Saúde e da Ordem dos Médicos, emite a seguinte

I – NORMA

1. A utilização de antidepressivos está indicada nos episódios depressivos moderados ou graves (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*).^{1,2}
2. No tratamento dos episódios depressivos moderados a graves nas crianças a partir dos 8 anos de idade, se o quadro não responde a 4-6 sessões de terapêutica psicológica, deve fazer-se fluoxetina em combinação com terapêutica psicológica concomitante (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*).^{3,4,5,6}
3. Na Perturbação Obsessiva-Compulsiva em doentes pediátricos a partir dos 6 anos de idade, a clomipramina e a sertralina são o tratamento de primeira linha (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*).^{7,8,9}
4. Os antidepressivos são o tratamento de 1ª linha para as perturbações de ansiedade (Perturbações de Pânico com ou sem Agorafobia, Ansiedade Generalizada, Obsessivo-Compulsiva, Stress Pós-Traumático e Ansiedade Social) (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*).¹⁰⁻²⁹
5. No tratamento da Bulimia Nervosa, a fluoxetina está indicada como complemento da psicoterapia, destinada à redução da ingestão alimentar compulsiva e atividade purgativa (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*).^{30,31,32}
6. Nos casos de depressão psicótica, é recomendado o tratamento com antidepressivo em combinação com um antipsicótico (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*).^{33,34}
7. No tratamento da depressão na grávida, recomenda-se a utilização de fluoxetina e de sertralina por serem considerados os antidepressivos de menor risco (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*).³⁵⁻⁴⁰
8. Antes de se iniciar a terapêutica antidepressiva deve avaliar-se o risco de suicídio, assim como o risco de comportamentos de hostilidade e de auto-agressividade. Nestes casos, a monitorização deve ser rigorosa, porque o risco no início do tratamento é maior, enquanto não se verifica a ação terapêutica. Se existe risco de suicídio deve ter-se em consideração o perfil de segurança do fármaco em caso de sobredosagem (*Nível de evidência C, grau de recomendação I*).⁴¹⁻⁴³

9. No tratamento dos episódios depressivos, recomenda-se a utilização de antidepressivos em monoterapia. *(Nível de evidência C, grau de recomendação I)*.^{2,41}
10. Após a remissão, a duração do tratamento aconselhável para um primeiro episódio depressivo isolado, não deve ser inferior a 6 meses. No caso de doentes com história de dois episódios anteriores, o tratamento não deve ser inferior a 2 anos após remissão *(Nível de evidência A, grau de recomendação I)*.^{2,41,44}
11. O bupropiom está indicado como auxiliar da cessação tabágica, em combinação com apoio motivacional, em indivíduos dependentes de nicotina *(Nível de evidência A, grau de recomendação I)*.^{45,46}
12. A escolha de um antidepressivo, não existindo diferenças significativas em termos de eficácia, deverá ter como base a sua tolerabilidade, segurança, custo, bem como a história individual do doente e os antecedentes de resposta a tratamentos realizados anteriormente (Quadros 1, 2 e 3) *(Nível de evidência A, grau de recomendação I)*.^{1,2,41} Deve-se privilegiar a opção terapêutica de menor custo para igual eficácia.
13. O algoritmo clínico/árvore de decisão referente à presente Norma encontra-se em anexo.
14. As exceções à presente Norma são fundamentadas clinicamente, com registo no processo clínico.

II – CRITÉRIOS

- a) A utilização de antidepressivos tem como objetivo o tratamento e profilaxia dos episódios depressivos moderados a graves e de perturbações de ansiedade.
- b) Os antidepressivos não devem ser utilizados por rotina nos estados subdepressivos ou nos episódios depressivos ligeiros. No entanto, a sua utilização poderá ser considerada nos seguintes casos: antecedentes pessoais de depressão grave, sintomas subdepressivos presentes durante pelo menos 2 anos, persistência dos sintomas subdepressivos, depressão ligeira que dificulta os cuidados prestados a doentes com doença física crónica *(Nível de evidência A, grau de recomendação I)*.^{2,41,44}
- c) Na escolha de um antidepressivo, deverão ser abordados com o doente os seguintes tópicos: presença de doenças físicas, sintomatologia dolorosa e alterações do sono associadas à depressão, efeitos adversos e sintomas de descontinuação, potenciais interações com outros fármacos (Quadro 2) e conhecimento do doente relativamente à eficácia e tolerabilidade de qualquer antidepressivo que tenha tomado no passado *(Nível de evidência C, grau de recomendação I)*.
- d) Os antidepressivos devem iniciar-se com doses dentro dos limites mínimos autorizados e titular, subindo lentamente, dentro dos limites previstos no Resumo das Características do Medicamento (RCM) *(Nível de evidência C, grau de recomendação I)*.
- e) Não há evidência científica para qualquer combinação de mais de dois antidepressivos, com exceção dos casos de depressão resistente ou quando o foco terapêutico não está coberto pelo antidepressivo inicial *(Nível de evidência C, grau de recomendação I)*.
- f) Nos riscos potenciais da administração simultânea de dois antidepressivos (Quadro 4) incluem-se as interações farmacodinâmicas (síndromes serotoninérgicas, hipotensão, sedação) e as interações farmacocinéticas (ex: elevação dos níveis plasmáticos de antidepressivos tricíclicos

- originadas por SSRI) e as induções enzimáticas (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*).^{2,41}
- g) Quando se procede à substituição de um antidepressivo por outro, a suspensão súbita deve ser evitada. Deve optar-se pela titulação cruzada. A dose do fármaco a substituir é lentamente reduzida, enquanto o novo fármaco é, também, lentamente introduzido (Quadro 4) (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*).^{48,49}
- h) A suspensão do antidepressivo deverá ser feita gradualmente, de modo a evitar a ocorrência de sintomas de descontinuação (Quadro 5) (*Nível de evidência B grau de recomendação I*).^{49,50}
- i) Na Perturbação de Pânico devem ser utilizadas doses mais baixas no início do tratamento do que aquelas utilizadas para o tratamento da Depressão (*Nível de evidência C, grau de recomendação I*).¹⁹
- j) Quando tomados perto do fim da gravidez os SSRI podem aumentar o risco de hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*).³⁵⁻⁴⁰
- k) As benzodiazepinas poderão ser associadas aos antidepressivos para controlo temporário da ansiedade e da insónia, enquanto não se evidencia resposta à terapêutica antidepressiva (ver Norma “Utilização de Ansiolíticos e Hipnóticos”) (*Nível de evidência C, grau de recomendação I*).^{2,41}
- l) Em doentes com antecedentes pessoais de hipertensão arterial não devem ser considerados como 1ª escolha os antidepressivos inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina (SNRI), tais como a venlafaxina, duloxetina e milnaciprano, devido ao risco de aquela se agravar (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*).^{2,41,52,53}
- m) Os antidepressivos tricíclicos (ADT) aumentam o risco de prolongamento do intervalo QT corrigido e de “Torsades de Pointes”. Estes estão, também, contra-indicados nos casos de enfarte do miocárdio recente e síndrome congénita do intervalo QT prolongado (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*).^{2,41}
- n) Deverá ser evitada a utilização de antidepressivos com propriedades anticolinérgicas, nomeadamente os ADT, em doentes com história de aumento da pressão intra-ocular, glaucoma de ângulo fechado, retenção urinária (por exemplo, patologia prostática) ou em idosos com dificuldades cognitivas (*Nível de evidência C, grau de recomendação I*).^{2,41}
- o) Os ADT não devem ser utilizados como primeira linha no tratamento de patologia psiquiátrica nos indivíduos com mais de 55 anos, devido à maior probabilidade de ocorrência de efeitos adversos e consequente interrupção do tratamento (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*).^{1,2}

III – AVALIAÇÃO

- a) A avaliação da implementação da presente Norma é contínua, executada a nível local, regional e nacional, através de processos de auditoria interna e externa.
- b) A parametrização dos sistemas de informação para a monitorização e avaliação da implementação e impacte da presente Norma é da responsabilidade das administrações regionais de saúde e das direções dos hospitais.
- c) A efetividade da implementação da presente Norma nos cuidados de saúde primários e nos cuidados hospitalares e a emissão de diretivas e instruções para o seu cumprimento é da

responsabilidade dos conselhos clínicos dos agrupamentos de centros de saúde e das direções clínicas dos hospitais.

- d) A Direção-Geral da Saúde, através do Departamento da Qualidade na Saúde e da Administração Central do Sistema de Saúde, elabora e divulga relatórios de progresso de monitorização.
- e) A implementação da presente Norma é monitorizada e avaliada através dos seguintes indicadores, que constam nos bilhetes de identidade que se encontram em Anexo e dela fazem parte integrante:
- Percentagem de inscritos com o diagnóstico de depressão, a quem foi prescrita terapêutica antidepressiva, durante pelo menos seis meses;
 - Percentagem de suicídios em inscritos com diagnóstico de depressão com prescrição de terapêutica antidepressiva;
 - Valor médio com medicamentos antidepressivos prescritos por inscrito com diagnóstico de depressão;
 - Valor médio com medicamentos antidepressivos prescritos por inscrito com diagnóstico de perturbações de ansiedade.

IV – FUNDAMENTAÇÃO

Como os diferentes grupos de antidepressivos (Quadro 1) evidenciam eficácia aproximadamente semelhante no tratamento da Depressão, a escolha do medicamento deverá basear-se no seu perfil de segurança, na idade do doente, na anterior resposta ao tratamento e na presença de comorbilidade física.

- a) Revisões sistemáticas e meta-análises realizadas, indicam que os medicamentos antidepressivos, quando considerados individualmente ou por classe, possuem uma efetividade semelhante e são mais eficazes que o placebo no tratamento da Depressão “Major”, principalmente a médio e a longo prazo.^{1,2} No entanto, existem diferenças significativas relativamente ao perfil de efeitos adversos, internações medicamentosas e segurança em caso de sobredosagem.^{1,2} Estes fatores devem ser tidos em conta no processo de escolha de um antidepressivo.^{2,47} Quando os fármacos são igualmente eficazes e seguros, o custo também deve ser tido em conta, tendo sido recomendada a utilização de “Inibidores Seletivo da Recaptação da Serotonina” (SSRI) genéricos, como tratamento preferencial.^{41,54} Assim, no tratamento da Depressão a escolha de um antidepressivo deverá ser baseada não só na sua eficácia e segurança mas, também, no custo dos medicamentos de forma a ser assegurada a efetividade.

Relativamente ao tratamento da Depressão “Minor” (i.e. estados depressivos que não preenchem os critérios de diagnóstico definidos para a Depressão “Major” de acordo com o DSM-IV ou CID-10) numa revisão sistemática e meta-análise de 6 estudos controlados, aleatorizados e em dupla ocultação comparando antidepressivos (paroxetina, fluoxetina ou amitriptilina) com placebo, não foram encontradas diferenças significativas.⁵⁵

Perturbações depressivas, tais como Depressão “Major”, Distímia e Perturbações de Adaptação, associadas a doença física evidenciam melhor resposta ao tratamento com antidepressivos relativamente ao placebo.⁵⁶

- b) A fluoxetina está indicada no tratamento dos episódios depressivos moderados a graves nas crianças a partir dos 8 anos de idade, se o quadro não responde a 4-6 sessões de terapêutica psicológica, devendo-se fazer medicação antidepressiva em combinação com terapêutica psicológica concomitante.^{3,4,5,6,57} Deverá começar a ser administrada com uma dose diária baixa, de 10 mg³ e os doentes e as suas famílias devem ser devidamente informados sobre os potenciais efeitos secundários.

No tratamento dos episódios depressivos moderados a graves em crianças e adolescentes, a relação risco/benefício não é favorável para outros SSRI, não havendo eficácia comprovada e parecendo haver aumento do risco de ideação e comportamentos suicidas.^{3,4} Alguns estudos têm sugerido que a sua ação de longa duração faz com que a fluoxetina apresente vantagens relativamente a outros antidepressivos, tendo em consideração a baixa adesão ao tratamento por parte dos adolescentes.⁵⁷

Se não houver resposta adequada à fluoxetina e o tratamento psicofarmacológico for considerado essencial, poderá ser utilizado um SSRI alternativo, havendo alguns estudos a apoiar a utilização da sertralina,^{3,58,59} no entanto, outro estudo demonstrou eficácia inferior da sertralina relativamente à terapia cognitivo-comportamental.⁶⁰

- c) Num estudo aleatorizado vs. Placebo, com 107 crianças entre os 6-12 anos e 80 adolescentes entre os 13-17 anos, a sertralina mostrou-se segura e eficaz no tratamento a curto prazo de crianças e adolescentes com Perturbação Obsessiva-Compulsiva (POC), mostrando melhoria significativa em várias escalas às 3 semanas, que persistiu durante o estudo.^{7,8} Uma revisão sistemática publicada recentemente considera a sertralina e a clomipramina como medicamentos de primeira linha para o tratamento da POC em crianças e adolescentes.⁹
- d) Os antidepressivos são o tratamento de 1ª linha para as Perturbações de Ansiedade (Ansiedade Generalizada, Perturbações de Pânico com ou sem Agorafobia, Obsessiva-Compulsiva (POC), Stress Pós-Traumático e Ansiedade Social). No início do tratamento da Perturbação de Pânico, devem ser utilizadas doses mais baixas do que as utilizadas para o tratamento da Depressão (aproximadamente 75% dos doentes respondem à dose baixa inicial); nos casos de Perturbação Obsessiva-Compulsiva e Stress-pós-traumático, poderão ser necessárias doses mais elevadas.¹⁰

Vários antidepressivos parecem ter eficácia semelhante, tanto no tratamento de doentes com Depressão “Major” como com Perturbações de Ansiedade. Os SSRI deverão ser utilizados como tratamento de 1ª linha devido ao seu melhor perfil de segurança e tolerabilidade.¹¹

Os antidepressivos apresentam eficácia no tratamento da Perturbação de Ansiedade Generalizada em adultos, comprovada através de vários ensaios clínicos aleatorizados.⁹

Os SSRI e antidepressivos tricíclicos apresentam eficácia semelhante no tratamento da Perturbação de Pânico, sendo que os SSRI apresentam melhor perfil de tolerância.¹²⁻¹⁷ A venlafaxina de libertação prolongada apresenta eficácia demonstrada a curto-prazo.¹⁸ No início

do tratamento, devem ser utilizadas doses mais baixas do que as utilizadas para o tratamento da Depressão; nos estudos efetuado, o aumento da dose do SSRI não aumentou a taxa de remissão da Perturbação de Pânico retrataria à dose inicial.¹⁹ Após a remissão, o tratamento deve ser mantido por um período não inferior a 12-24 meses.²⁰ Não foram encontradas diferenças significativas relativamente à eficácia entre os SSRI no tratamento da Perturbação de Pânico.²¹ Para além dos SSRI, a venlafaxina e a clomipramina também estão indicadas.

No tratamento da Perturbação de Ansiedade Social, os SSRI são o grupo terapêutico que apresenta maior nível de evidência de eficácia. O antidepressivo moclobemida (inibidor reversível da MAO-A) (RIMA) também demonstrou eficácia relativamente ao placebo, mas inferior aos SSRI e com pior perfil de segurança.²² Após a remissão, o tratamento deve ser mantido por um período não inferior a 12 meses.²³

Os SSRI e a clomipramina são considerados de 1ª linha no tratamento da POC. No entanto, entre 40 a 60% dos doentes com POC não respondem a estes fármacos, pelo que nestes casos deve ser considerada a substituição, aumento ou combinação com outros fármacos.²⁴ Alguns estudos comparativos evidenciaram que os SSRI, apesar de apresentarem eficácia semelhante à clomipramina, são mais bem tolerados, pelo que deverão ser escolhidos como tratamento de 1ª linha.^{25,26,27} Após a remissão, o tratamento deve ser mantido por um período não inferior a 12-24 meses.²⁸

No tratamento da Perturbação de Stress Pós-Traumático, os SSRI são o tratamento de 1ª linha. Outras opções incluem os antidepressivos tricíclicos mas com pior perfil de segurança e tolerabilidade. O tratamento psicofarmacológico da Perturbação de Stress Pós-traumático parece não ser tão eficaz como nas outras Perturbações de Ansiedade.²² Após a remissão, o tratamento deve ser mantido por um período não inferior a 12-24 meses.²⁹

- e) Dos antidepressivos que evidenciam utilidade no tratamento da Bulimia Nervosa destaca-se a fluoxetina.³⁰ Esta tem indicação aprovada pela EMA no tratamento da bulimia nervosa sendo que a dose de 60mg/dia é mais eficaz que a dose de 20mg/dia. A fluoxetina deverá ser utilizada como complemento da psicoterapia destinada à redução da ingestão alimentar compulsiva e atividade purgativa.^{31, 32}
- f) Nos casos de depressão com sintomas psicóticos, o tratamento combinado entre um antidepressivo e um antipsicótico é geralmente recomendado como primeira linha.³³ No entanto, uma combinação entre um antidepressivo e um antipsicótico é mais eficaz do que um antipsicótico por si só, mas não é claro se é mais eficaz do que um antidepressivo isolado.³⁴

Há poucos estudos sobre antidepressivos recentes e antipsicóticos de segunda geração, quer em combinação quer isolados, especificamente para a depressão psicótica. Um grande RCT evidenciou taxas de resposta de 64% para combinações de olanzapina e fluoxetina, comparativamente a 35% com olanzapina isolada e 28% com placebo, não havendo nenhum grupo apenas com fluoxetina.⁶¹

Os estados depressivos com sintomatologia psicótica devem ser tratados, sempre que possível, por um psiquiatra, tendo em atenção que os Estados Mistos decorrentes de uma Perturbação Afetiva Bipolar podem manifestar-se com sintomas depressivos e psicóticos.

- g) Não existem estudos aleatorizados para avaliar a eficácia dos antidepressivos durante a gravidez, mas a descontinuação dos antidepressivos neste período pode aumentar o risco de recaída da depressão “Major”.

O uso de antidepressivos durante a gravidez está associado com o aumento do risco de aborto espontâneo.⁶²

Os SSRIs não demonstraram ser especialmente teratogénicos,^{63,64} com a maioria dos estudos a defender a segurança da fluoxetina.³⁵⁻³⁹ A sertralina parece ter uma menor distribuição placentária.⁶⁵

O uso da paroxetina durante o primeiro trimestre está associado com o aumento do risco de malformações congénitas.^{66,67}

Os usos de SSRI podem estar associados a aumento do risco de defeitos do septo cardíaco.⁶⁸

Não existe evidência que sugira ou exclua alterações do neurodesenvolvimento a longo prazo.

A exposição pré-natal a antidepressivos no fim da gravidez está associada a diminuição da atenção aos 19 meses, mas sem outros atrasos no desenvolvimento infantil.⁶⁹

A evidência é limitada na associação entre a exposição pré-natal e o desenvolvimento motor e cognitivo até aos 6 anos.^{70,71}

O uso de antidepressivos durante a gravidez pode estar associado com eventos adversos perinatais como parto pré-termo, dificuldades respiratórias neonatais e admissão na unidade de cuidados intensivos neonatais.^{64,66,72,73}

Durante a lactação, a nortriptilina, a paroxetina e a sertralina geralmente produzem níveis indetectáveis no plasma da criança.⁷⁴ Contudo, a decisão de iniciar a terapêutica antidepressiva deverá ser tomada caso a caso tendo em conta a relação benefício / risco e a possibilidade de supressão da lactação antes de iniciar a terapêutica antidepressiva.

- h) Quando se seleciona um antidepressivo, deverá ser tido em conta a probabilidade de ocorrência de efeitos adversos, a curto e longo prazo, que podem limitar a adesão ao tratamento.¹ A maioria dos efeitos adversos são dose-dependentes. Alguns efeitos adversos, tais como náuseas e cefaleias, têm tendência a remitir durante a 1ª semana de tratamento, enquanto outros como os efeitos anticolinérgicos e disfunção sexual, tendem a persistir.

Os SSRI estão associados a cefaleias, disfunção sexual, hiponatremia e sintomas gastrointestinais (incluindo hemorragia gastrointestinal), pelo que se deve considerar adicionar um fármaco gastroprotetor nos idosos que estejam medicados com anti-inflamatórios não esteróides (AINE) e tomar especial precaução quando forem utilizados com antiagregantes plaquetários (Quadro 2). A fluoxetina, fluvoxamina e paroxetina apresentam um maior número de interações medicamentosas que outros SSRI. A paroxetina está associada a uma maior incidência de sintomas de descontinuação que outros SSRI.⁷⁵

Os efeitos mais comuns dos SNRI são semelhantes aos dos SSRI, nomeadamente as náuseas e vómitos, disfunção sexual, ativação psicomotora e sintomas relacionados com a descontinuação.^{2,41} Tal como acontece com os SSRI estes efeitos atenuam-se com a continuação do tratamento. Contudo, os SNRI estão mais associados a efeitos adversos

relacionados com a ativação noradrenérgica. Durante o tratamento poderá surgir um aumento da frequência cardíaca, dilatação pupilar, boca seca, sudação excessiva e obstipação.² Embora conste nas precauções de utilização dos SNRI, o aumento da tensão arterial, este risco é maior para a venlafaxina em doses diárias superiores a 150 mg.⁵³

Os antidepressivos tricíclicos estão associados a um maior número de efeitos adversos anticolinérgicos e a uma maior probabilidade de causarem efeitos adversos cardiovasculares, nomeadamente hipotensão, taquicardia e prolongamento do intervalo QTc. De um modo geral, a venlafaxina é mais bem tolerada que os antidepressivos tricíclicos, mas pior tolerada que os SSRI.⁴¹

Ao escolher um antidepressivo, deverão ser abordados com o doente os seguintes tópicos: presença de doenças físicas, sintomatologia dolorosa e alterações do sono associadas à depressão, efeitos adversos e sintomas de descontinuação, potenciais interações com outros fármacos (Quadro 2) e conhecimento do doente relativamente à eficácia e tolerabilidade de qualquer antidepressivo que tenha tomado no passado.⁷⁶

- i) É importante ter em consideração que a melhor maneira de reduzir a taxa de suicídio e de ideação suicida é o tratamento da depressão de modo eficaz.⁷⁷

Tem havido alguma discussão no que diz respeito ao potencial aumento da ideação suicida e suicídio nos doentes medicados com antidepressivos, em especial SSRI e no início do tratamento. A “Food and Drug Administration” (FDA) propôs um “*black box warning*” relativamente ao risco de ideação e comportamentos suicidários em jovens adultos nos primeiros 1-2 meses de tratamento. Enquanto as evidências sugerem que alguns antidepressivos devem ser evitados nas crianças e adolescentes (e possivelmente em jovens adultos), não existem evidências conclusivas de que os adultos apresentem um aumento da ideação suicida ou suicídio como resultado do tratamento com antidepressivos. O uso de antidepressivos em adultos na fase aguda, não aumenta significativamente o risco de suicídio ou tentativas de suicídio; o risco de suicídio na fase aguda é de aproximadamente 1 em cada 3000 tratamentos e o risco de tentativa de suicídio grave é de 1 em cada 1000.^{42,43}

Antes de se iniciar a terapêutica antidepressiva, deverá ser avaliado o risco de suicídio do doente, assim como o risco de comportamentos de hostilidade e de auto-agressividade. Nestes casos, a monitorização deve ser mais rigorosa, devendo ter-se em consideração o perfil de segurança do fármaco em caso de sobredosagem (o maior risco está associado à utilização de antidepressivos tricíclicos). Quando existe risco significativo de suicídio, considerar prescrever quantidades limitadas da medicação antidepressiva (a necessária até à próxima consulta, que deverá ocorrer no espaço de 1-2 semanas).⁴⁷

- j) No tratamento dos episódios depressivos, os antidepressivos deverão ser utilizados preferencialmente em monoterapia. Poderão ser associados a outro antidepressivo com um mecanismo de ação diferente no caso de depressão resistente ou quando o foco terapêutico não está coberto pelo antidepressivo inicial. No entanto, não existe evidência científica para a utilização de mais de dois antidepressivos. A combinação de fármacos que simultaneamente aumentem a atividade serotoninérgica, aumenta o risco da síndrome serotoninérgica (Quadro

3).⁷⁶ Não existe qualquer evidência científica sobre a utilidade da combinação de diferentes SSRI pelo que é desaconselhada por razões de segurança.

As benzodiazepinas poderão ser associadas aos antidepressivos para controlo temporário da ansiedade e da insónia enquanto não se evidencia resposta à terapêutica antidepressiva (ver Norma "Utilização de Ansiolíticos e Hipnóticos"). Poderá ser necessária a combinação de um antidepressivo com um antipsicótico, nomeadamente nos casos de depressões graves ou psicóticas.⁴¹

Os antidepressivos, nomeadamente os SSRI, SNRI, bupropiom e moclobemida, por vezes podem precipitar ou agravar a inquietação, ansiedade, agitação e as alterações do sono. Embora estes efeitos possam desaparecer com o tempo, poderão ser minimizados com a redução da dose do medicamento. A acatisia tem sido reportada com alguma frequência em doentes a tomar SSRI e poderá contribuir para a ativação psicomotora e a inquietação.⁷⁶ Especialmente nestes casos, as benzodiazepinas ou os beta-bloqueantes poderão ser utilizados para reduzir estes sintomas. Para a insónia associada à depressão poderá ser utilizado um sedativo / hipnótico em combinação, ou antidepressivo sedativo tal como a trazodona e/ou em alternativa utilizar um antidepressivo regulador dos ritmos circadianos como a agomelatina.²

k) Um episódio depressivo não tratado tem uma duração média de pelo menos 6 meses.⁷⁹

Tendo em conta o alto nível de recorrência, a medicação antidepressiva não deve ser interrompida logo após a resposta inicial. Assim, recomenda-se a manutenção do tratamento antidepressivo por um período mínimo de 4 a 9 meses após remissão do episódio depressivo² ou, pelo menos, 6 meses (12 meses em idosos) ou por mais tempo, se existirem fatores que aumentem risco de recaída.⁴¹

É recomendada, em manutenção, a utilização da dose de antidepressivo que foi eficaz. Doentes com episódios depressivos "Major" recorrentes deverão ser mantidos com tratamento antidepressivo pelo menos durante 2 anos. Os doentes com sintomas depressivos residuais estão em maior risco de recaída pelo que deverão manter tratamento com a dose de antidepressivo que foi eficaz na fase aguda.⁴¹

O tratamento continuado com antidepressivos parece reduzir o risco de recaída. O benefício absoluto depende do risco individual para recaída, mas numa revisão sistemática de 31 estudos controlados e aleatorizados de continuação e interrupção da terapêutica entre doentes que responderam ao tratamento, chegou-se a uma média de 41% de recaídas com placebo e 18% com tratamento ativo. O efeito terapêutico persistiu até 36 meses em 6 estudos com duração de 2-3 anos.

l) Quando se procede à substituição de um antidepressivo, deve ser evitada a suspensão abrupta sendo preferível a titulação cruzada. A dose do fármaco ineficaz ou mal tolerada é lentamente reduzida, enquanto o novo fármaco é, também, lentamente introduzido. A velocidade da titulação cruzada deve ser avaliada pela monitorização da tolerabilidade do doente.

A administração conjunta de alguns antidepressivos, mesmo na titulação cruzada, é contraindicada (v.g. antidepressivos tricíclicos e inibidores da MAO).

Em alguns casos, a titulação cruzada pode não ser considerada necessária. Um exemplo, é o caso da alteração de um SSRI por outro: como os seus efeitos são tão semelhantes, é provável

que a administração do segundo fármaco melhore os efeitos da interrupção do primeiro. Na verdade, o uso de fluoxetina tem sido preconizado como um tratamento para os sintomas de supressão associados à interrupção súbita dos SSRI.⁸⁰ A suspensão abrupta pode, também, ser aceitável quando da alteração por um fármaco com um mecanismo de ação semelhante mas não igual. Assim, em algumas situações, parar subitamente um antidepressivo e começar outro sem a realização da titulação pode não só ser bem tolerado, mas também pode reduzir o risco de sintomas de descontinuação.

- m) A maioria dos antidepressivos têm o potencial de causar sintomas de descontinuação.⁴⁹ Quando tomados continuamente por 6 ou mais semanas, os antidepressivos não devem ser interrompidos abruptamente, a menos que tenham ocorrido efeitos secundários graves (v.g. arritmia cardíaca com um tricíclico). No Quadro 5 estão representados os principais sintomas de descontinuação dos antidepressivos.

Embora a interrupção abrupta não seja geralmente recomendada, a lenta diminuição pode não reduzir a incidência ou gravidade das reações secundárias.⁵⁰ Alguns doentes podem, por isso, preferir a interrupção abrupta e uma síndrome de descontinuação mais curta.

Quando se procede à interrupção ou redução da dose do antidepressivo, deve-se alertar o doente de que os sintomas de descontinuação podem ocorrer, quando este suspende e pára, se esquece de tomar ou reduz a dose do medicamento. Deve explicar-se que estes sintomas geralmente são ligeiros e auto-limitados (1 semana) mas, quando o fármaco é interrompido subitamente, podem ser graves. Deve aconselhar-se o doente a recorrer ao seu médico assistente se ocorrerem sintomas de descontinuação significativos. No caso de surgirem sintomas graves: considerar reintroduzir o antidepressivo original na dose eficaz (ou prescrever outro antidepressivo da mesma classe com uma semi-vida mais longa) e reduzir gradualmente a dose, monitorizando os sintomas.

- n) O bupropiom e a nortriptilina podem melhorar as taxas de cessação tabágica enquanto os inibidores seletivos da recaptção da serotonina não parecem ser eficazes.^{45,46} É de notar que apenas o bupropiom possui esta indicação.

O bupropiom pode ser mais eficaz que a substituição por nicotina.

O tratamento continuado por 45 semanas em doentes que atingiram a cessação tabágica após 7 semanas de tratamento com bupropiom, reduz as taxas de recaída até 6 meses após a paragem do tratamento, não sendo estas taxas afetadas um ano após o fim do tratamento.

O bupropiom não deverá ser utilizado em indivíduos de idade inferior a 18 anos, a mulheres grávidas e durante a amamentação.⁴¹ O bupropiom está também contra-indicado em doentes com antecedentes de convulsões, bulimia e anorexia nervosa.

Devem monitorizar-se doentes que iniciam tratamento com bupropiom para avaliar eventual agravamento clínico, alterações do comportamento, ideação ou comportamentos suicidários. Outros efeitos adversos relevantes incluem o agravamento de Perturbação Afetiva Bipolar subjacente e Hipertensão Arterial.

- o) Na escolha do antidepressivo deve ter-se em conta a história médica prévia do doente, nomeadamente o risco metabólico e cardiovascular, devido à probabilidade de agravamento da patologia de base.

Foram notificados frequentemente casos de aumentos da tensão arterial relacionados com a dose no tratamento com a venlafaxina. No período pós-comercialização foram notificados alguns casos de tensão arterial elevada grave que requereram tratamento imediato. Tal como a venlafaxina, tanto a duloxetina como o milnaciprano, devido ao efeito noradrenérgico desta classe de antidepressivos, foram associados a aumento da tensão arterial clinicamente significativa em alguns doentes. Recomenda-se que todos os doentes sejam cuidadosamente monitorizados relativamente à tensão arterial elevada e que a hipertensão pré-existente seja controlada antes do início do tratamento. Deve tomar-se precaução nos doentes cujo estado de saúde possa ser comprometido pelos aumentos da tensão arterial, por exemplo doentes com insuficiência cardíaca.

Alguns antidepressivos parecem estar associados com o aumento de peso. Esta associação parece ser mais forte para a paroxetina, mirtazapina e amitriptilina.⁸¹ O aumento de peso parece ser comum com a paroxetina, mas não com a fluoxetina ou a sertralina.⁸² A fluoxetina pode estar associada a perda de peso.⁸³

- p) Tem sido identificada uma relação consistente entre os episódios depressivos “Major” e a morbidade e mortalidade cardiovascular.⁸⁴ O episódio depressivo “Major” é um fator de risco significativo para o primeiro enfarte agudo do miocárdio e para a mortalidade cardiovascular.⁸⁵ Nos doentes com patologia arterial coronária, a depressão está associada a um aumento significativo da morbidade e mortalidade cardiovascular,⁸⁵ sendo a prevalência de depressão nos doentes coronários de aproximadamente 20%.^{87,88} Devido ao exposto acima, é fundamental que se utilizem antidepressivos que reduzam ou que não agravem o risco cardiovascular e que se estabeleça uma estratégia de tratamento eficaz e segura neste tipo de doentes. Existe evidência de que o tratamento adequado do episódio depressivo possa reduzir⁸⁹ ou não alterar⁹⁰ o risco cardiovascular.

Dois estudos de “follow-up” mostraram um aumento no risco de enfarte agudo do miocárdio nos doentes medicados com antidepressivos. Os antidepressivos usados nestes estudos foram predominantemente ADT.^{91,92} No entanto, estes trabalhos não fizeram distinção entre os efeitos dos fármacos e a doença coronária *per se*, sendo necessário realizar estudos que avaliem os efeitos dos antidepressivos na função cardiovascular.

Em doentes com síndrome coronária aguda recente, a sertralina pode reduzir os sintomas de depressão e não parece estar associada com eventos coronários adversos.⁹³

Os ADT, mas não os SSRI, estão associados a aumento do risco de doença cardiovascular.⁹⁴ Doses de ADT superiores a 100 mg / dia estão associadas a aumento do risco de morte súbita cardíaca.⁵³

- q) Os antidepressivos com propriedades anticolinérgicas deverão ser utilizados com precaução nos doentes com história de aumento da pressão intra-ocular, glaucoma de ângulo fechado, retenção urinária (por exemplo, patologias da próstata) ou défice cognitivo, devido ao risco de agravamento da patologia de base.^{1,41} Os antidepressivos com propriedades sedativas deverão ser administrados preferencialmente ao deitar devido ao risco de interferir com as funções psicomotoras e a condução.⁹⁵⁻⁹⁷

- r) Os episódios depressivos são comuns nos idosos. Aproximadamente dois terços dos doentes respondem à terapêutica antidepressiva. A idade destes doentes está associada a maior probabilidade de ocorrência de efeitos adversos e consequente interrupção do tratamento. Numa meta-análise de 32 estudos científicos comparando a eficácia e segurança de SSRI e ADT evidenciou-se eficácia semelhante mas pior tolerabilidade e maior número de abandonos com ADT.¹

V – APOIO CIENTÍFICO

- a) A presente Norma foi elaborada pelo Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde e pelo Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos, através dos seus Colégios de Especialidade, ao abrigo do protocolo entre a Direção-Geral da Saúde e a Ordem dos Médicos, no âmbito da melhoria da Qualidade no Sistema de Saúde.
- b) Luís Câmara Pestana e João Marques Teixeira (coordenação científica); António Faria Vaz (coordenação executiva); Ana Lisa Carmo; Fernando Medeiros Paiva; João Relvas; Licínia Ganança; Luís Gamito; Maria Luísa Figueira.
- c) A presente Norma foi visada pela Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas.
- d) A versão de teste da presente Norma vai ser submetida à audição das sociedades científicas.
- e) Foram subscritas declarações de interesse de todos os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma.
- f) Durante o período de audição só serão aceites comentários inscritos em formulário próprio disponível no site desta Direção-Geral, acompanhados das respetivas declarações de interesse.

SIGLAS/ACRÓNIMOS

ADT	Antidepressivos Tricíclicos
AINE	Antiinflamtório Não Esteróide
CID – 10	Classificação Internacional de Doenças versão 10
DSM- IV	Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais
EMA	Agência Europeia do Medicamento
FDA	Food and Drug Administration
IMAO	Inibidor da monoamina oxidase
POC	Perturbação Obsessiva Compulsiva
QT	Intervalo QT
QTc	Intervalo QT corrigido
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RCT	<i>Randomized Clinical Trial</i> (ensaio clínico aleatorizado)
RIMA	Inibidor reversível da Monoamino Oxidase –A
SNRI	Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina e da Noradrenalina
SSRI	Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mottram PG, Wilson K, Strobl JJ. Antidepressants for depressed elderly. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1.
2. American Psychiatric Association - Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder. American Psychiatric Association 2010.
3. NICE - Depression in children and young people: identification and management in primary, community and secondary care. Clinical Guidance 28. London: NICE. 2005
4. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004; 363: 1341-1345
5. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Selective serotonin reuptake inhibitors: Overview of regulatory status and CSM advice relating to major depressive disorder (MDD) in children and adolescents including a summary of available safety and efficacy data. 2005.
6. Kratochvil CJ, Vitiello B, Walkup J, Emslie G, Waslick BD, Weller EB, Burke WJ, March JS . Selective serotonin reuptake inhibitors in pediatric depression: is the balance between benefits and risks favorable? *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16:11-24
7. March JS, Biederman J, Wolkow R, Safferman A, Mardekian J: Sertraline in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: A multicenter randomized controlled trial. *JAMA*. 1998; 280:1752.
8. Pediatric OCD Treatment Study (POTS) Team: Cognitive-behavior therapy, sertraline, and their combination for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: the Pediatric OCD Treatment Study (POTS) randomized controlled trial. *JAMA*.2004;292(16):1969-76.
9. Gentile S.: Efficacy of antidepressant medications in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a systematic appraisal. *J Clin Psychopharmacol*.2011; 31(5):625-32.
10. Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Möller HJ. WFSBP guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders – first revision. *World J Biol Psychiatry*. 2008; 9(4):248-312
11. Kapczynski FFK, Silva de Lima M, dos Santos Souza JJSS, Batista Miralha da Cunha AABC, Schmitt RRS. Antidepressants for generalized anxiety disorder. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 2.
12. Amore M, Magnani K, Cerisoli M, Casagrande C, Ferrari G. Panic disorder. A long-term treatment study: Fluoxetine vs imipramine. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 1999a; 14: 429-434.
13. Bakish D, Hooper CL, Filteau MJ, Charbonneau Y, Fraser G, West DL, Thibaudeau C, Raine D. A double-blind placebocontrolled trial comparing fluvoxamine and imipramine in the treatment of panic disorder with or without agoraphobia. *Psychopharmacol Bull* 1996; 32: 135-141.
14. Bakker A, van Dyck R, Spinhoven P, van Balkom A. Paroxetine, clomipramine, and cognitive therapy in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 831-838.
15. Lecrubier Y, Judge R. Long-term evaluation of paroxetine, clomipramine and placebo in panic disorder. Collaborative Paroxetine Panic Study Investigators. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95: 153-160.
16. Bystritsky A, Rosen RM, Murphy KJ, Bohn P, Keys SA, Vapnik T. Double-blind pilot trial of desipramine versus fluoxetine in panic patients. *Anxiety* 1994; 1: 287-290.
17. Wade AG, Lepola U, Koponen HJ, Pedersen V, Pedersen T. The effect of citalopram in panic disorder. *Br J Psychiatry* 1997; 170: 549-553.
18. Bradwejn J, Ahokas A, Stein DJ, Salinas E, Emilien G, Whitaker T. Venlafaxine extended release capsules in panic disorder: flexible dose, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 2005 Oct; 187:352-9
19. Simon NM, Otto MW, Worthington JJ, Hoge EA, Thompson EH, Lebeau RT, Moshier SJ, Zalta AK, Pollack MH. Next step strategies for panic disorder refractory to initial pharmacotherapy: a 3-phase randomized clinical trial. *J Clin Psychiatry*. 2009; 70(11):1563-70

20. Ballenger JC, Davidson JRT, Lecrubier Y, Nutt DJ, Baldwin DS, den Boer JA, Kasper S, Shear MK. Consensus statement on panic disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry* 1998a; 59: 47-54.
21. Otto MW, Tuby KS, Gould RA, McLean RY, Pollack MH: An effect-size analysis of the relative efficacy and tolerability of serotonin selective reuptake inhibitors for panic disorder. *Am J Psychiatry*.2001;158(12):1989-92
22. Stein DJ, Ipser JC, Seedat S. Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1.
23. Ballenger JC, Davidson JRT, Lecrubier Y, Nutt DJ, Bobes J, Beidel DC, Ono Y, Westenberg HGM. Consensus statement on social anxiety disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry* 1998b; 59:54-60.
24. Kaplan A, Hollander E. A review of pharmacological treatments for obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Serv*. 2003; 54(8):111-8
25. Bisserbe J, Lane R, Flament M. A double-blind comparison of sertraline and clomipramine in outpatients with obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry* 1997; 12: 82-93.
26. Milanfranchi A, Ravagli S, Lensi P, Marazziti D, Cassano GB. A double-blind study of fluvoxamine and clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12: 131-136.
27. Zohar J, Judge R. Paroxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *OCD Paroxetine Study Investigators. Br J Psychiatry* 1996; 169: 468-474.
28. Expert Consensus Panel for Obsessive-Compulsive Disorder. Treatment of obsessive-compulsive disorder. The Expert Consensus Panel for obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (Suppl 4): 2-72.
29. Ballenger JC, Davidson JR, Lecrubier Y, Nutt DJ, Foa EB, Kessler RC, McFarlane AC, Shalev AY. Consensus statement on posttraumatic stress disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (Suppl 5): 60-66.
30. Romano SJ, Halmi KA, Sarkar NP, et al. A placebo-controlled study of fluoxetine in continued treatment of bulimia nervosa after successful acute fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 2002; 159:96–102
31. Walsh BT, Fairburn CG, Mickley D, Sysko R, Parides MK. Treatment of Bulimia Nervosa in a Primary Care Setting. *Am J Psychiatry* 2004 Mar 161(3):556;
32. Shapiro JR, Berkman ND, Brownley KA, Sedway JA, Lohr KN, Bulik CM. Bulimia nervosa treatment : A systematic review of randomized controlled trials. *Int J Eat Disord* 2007; 40:321–336).
33. Anderson IM . Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacology* 2008; 22:343-96
34. Wijkstra J, Lijmer J, Balk FJ, Geddes JR, Nolen WA. Pharmacological treatment for unipolar psychotic depression: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2006; 188: 410-15.
35. Nulman I, Rovet J, Stewart DE, Wolpin J, Pace-Asciak P, Shuhaiber S, Koren G. Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1889-1895
36. Hallberg P, Sjöblom V.. The use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and breastfeeding: a review and clinical aspects. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25:59-73
37. Gentile S. The safety of newer antidepressants in pregnancy and breastfeeding. *Drug Saf* 2005; 28:137-152
38. Kallen B, Otterblad Olausson P. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors in early pregnancy and infant congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007; 79:301-308
39. Einarson TR, Einarson A. Newer antidepressants in pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis of prospective comparative studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14:823-827
40. Hendrick V, Stowe ZN, Altshuler LL, Hwang S, Lee E, Haynes D. Placental passage of antidepressant medications. *Am J Psychiatry* 2003; 160:993-996

41. NICE - Depression: The NICE guideline on the treatment and management of depression in adults. Updated edition. Clinical Guideline 90. London: NICE. 2010
42. Simon G, Savarino J, Operskalski B, Wang P. Suicide risk during antidepressant treatment. *Am J Psychiatry* 2006; 163:41-47.
43. Gunnell D, Saperia J, Ashby D. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) and suicide in adults: meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomized controlled trials submitted to the MHRA's safety review. *BMJ* 2005; 330 (7488): 385.
44. Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Frank E, Goodwin GM. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders : a systematic review. *The Lancet* 2003 Feb 22; 361 (9358):653-61.
45. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1.
46. Mills EJ, Wu P, Spurdin D, Ebbert JO, Wilson K: Efficacy of pharmacotherapies for short-term smoking abstinence: a systematic review and meta-analysis. *Harm Reduct J.* 2009; 18;6:25.
47. Gartlehner, G., Gaynes, B. N., Hansen, R. A., Thieda P, DeVeugh-Gelss, Krebs E, Moore C, Morgan L, Lohr K. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants: background paper for the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*, 2008; 149, 734–750.
48. Perahia DG, Quail D, Desai D, Corruble E, Fava M. Switching to duloxetine from SSRI antidepressants: a multicenter trial comparing 2 switching techniques. *J Clin Psychiatry* 2008; 69:95-105.
49. Taylor D, Stewart S, Connolly A. Antidepressant withdrawal symptoms-telephone calls to a national medication helpline. *J Affect Disord* 2006; 95:129-33
50. Tint A, Haddad PM, Anderson IM. The effect of rate of antidepressant tapering on the incidence of discontinuation symptoms: a randomized study. *J Psychopharmacol* 2008; 22: 330-2
51. Thase ME: Effects of venlafaxine on blood pressure: a meta-analysis of original data from 3744 depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:502–508.
52. Cohen LS, Altschuler LL, Harlow BL, Nonacs R, Newport DJ, Viguera AC, Suri R, Burt VK, Hendrick V, Remnick AM, Loughhead A, Vitonis AF, Stowe ZN. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA*. 2006 Feb 1; 295(5): 499-507
53. Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Hall K, Murray KT. Cyclic antidepressants and the risk of sudden cardiac death. *Clin Pharmacol Ther.* 2004 Mar; 75(3):234-41.
54. WHO - mhGAP Intervention Guide for mental, neurological and substance use disorders in non-specialized health settings. WHO 2010
55. Barbui C, Cipriani A, Patel V, Ayuso-Mateos JL, van Ommeren M. Efficacy of antidepressants and benzodiazepines in minor depression: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2011;198(1):11-6, sup 1.
56. Rayner L, Price A, Evans A, Valsraj K, Higginson IJ, Hotopf M. Antidepressants for depression in physically ill people. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 3. Art. No.: CD007503
57. Tsapakis EM, Soldani F, Tondo L, Baldessarini RJ . Efficacy of antidepressants in juvenile depression: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2008; 193:10-17
58. Donnelly CL, Wagner KD, Rynn M, Ambrosini P, Landau P, Yang R, Wohlberg CJ. Sertraline in children and adolescents with major depressive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45:1162-1170
59. Rynn M, Wagner KD, Donnelly C, Ambrosini P, Wohlberg CJ, Landau P, Yang R. Long term sertraline treatment of children and adolescents with major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006; 16:103-116
60. Melvin GA, Tonge BJ, King NJ, Heyne D, Gordon MS, Klimkeit E.. A comparison of cognitive behavioral therapy, sertraline, and their combination for adolescent depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45:1151-1161 pediatric

61. Rothschild AJ, Williamson DJ, Tohen MF, Schatzberg A, Andersen SW, Van Campen LE, Sanger TM, Tollefson GD . A double-blind, randomized study of olanzapine and olanzapine/fluoxetine combination for major depression with psychotic features. *J Clin Psychopharmacol.* 2004; 24: 365-73
62. Nakhai-Pour HR, Broy P, Bérard A. Use of antidepressants during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ* 2010 Jul 13; 182(10):1031-7.
63. Ramos E, St-André M, Rey E, Oraichi D, Bérard A . Duration of antidepressant use during pregnancy and risk of major congenital malformations. *Br J Psychiatry* 2008; 192:344-350
64. Davis RL, Rubanowice D, McPhillips H, Raebel MA, Andrade SE, Smith D, Yood MU, Platt R. Risks of congenital malformations and perinatal events among infants exposed to antidepressant medications during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007 Oct; 16(10):1086-94
65. Hendrick V, Stowe ZN, Altshuler LL, Hwang S, Lee E, Haynes D. Placental passage of antidepressant medications. *Am J Psychiatry* 2003; 160:993-996
66. Public Health Advisory : Paroxetine (internet). Food and Drug Administration em12/08/2005 disponível em <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm051731.htm>
67. Williams M. Paroxetine and congenital malformations. *CMAJ* 2005; 173(11):1320
68. Pedersen LH, Henriksen TB, Vestergaard M, Olsen J, Bech BH. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study. *BMJ* 2009; 339:b3569
69. Pedersen LH, Henriksen TB, Olsen J. Fetal exposure to antidepressants and normal milestone development at 6 and 19 months of age. *Pediatrics* 2010; 125(3):e 600-8
70. Gentile S.: Efficacy of antidepressant medications in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a systematic appraisal. *J Clin Psychopharmacol.*2011; 31(5):625-32.
71. Gentile S, Galbally M. Prenatal exposure to antidepressant medications and neurodevelopmental outcomes: a systematic review. *J Affect Disord* 2011; 128(1-2):1-9
72. Kallen B. Neonate characteristics after maternal use of antidepressants in late pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004; 158(4):312-6.
73. Malm H, Klaukka T, Neuvonen PJ . Risks associated with selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2005 Dec; 106(6):1289-96.
74. Gjerdingen D. The effectiveness of various postpartum depression treatments and the impact of antidepressant drugs on nursing infants. *J AM Board Fam Pract.* 2003; 16(5):372-82.
76. NHS Foundation Trust. Clinical Guidelines for antidepressant use in primary care and secondary care [internet]. Lincolnshire. Lincolnshire Partnership of NHS Foundation, February 2010 acessível em <http://www.lincolnshire.nhs.uk/Documents/Commissioning/Prescribing/AntidepressantGuidelines.pdf>
77. Gibbons RD, Brown CH, Hur K, Marcus SM, Bhaumik DK, Mann JJ. Relationship between antidepressants and suicide attempts: an analysis of the Veterans Health Administration data sets. *Am J Psychiatry* 2007; 164 (7): 1044-9.
78. Caley CF. Extrapyramidal reactions and the selective serotonin-reuptake inhibitors. *Ann Pharmacother.* 1997; 31:1481-1489.
79. Angst J, Preisig M. Course of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients. Results of a prospective study from 1959 to 1985. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 1995; 146: 5-16.
80. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Shea MT, Warshaw M, Maser JD, Coryell W, Endicott J Recovery from major depression. A 10-year prospective follow-up across multiple episodes. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 1001-1006
81. Benazzi F. Fluoxetine for the treatment of SSRI discontinuation syndrome. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11:725-6.

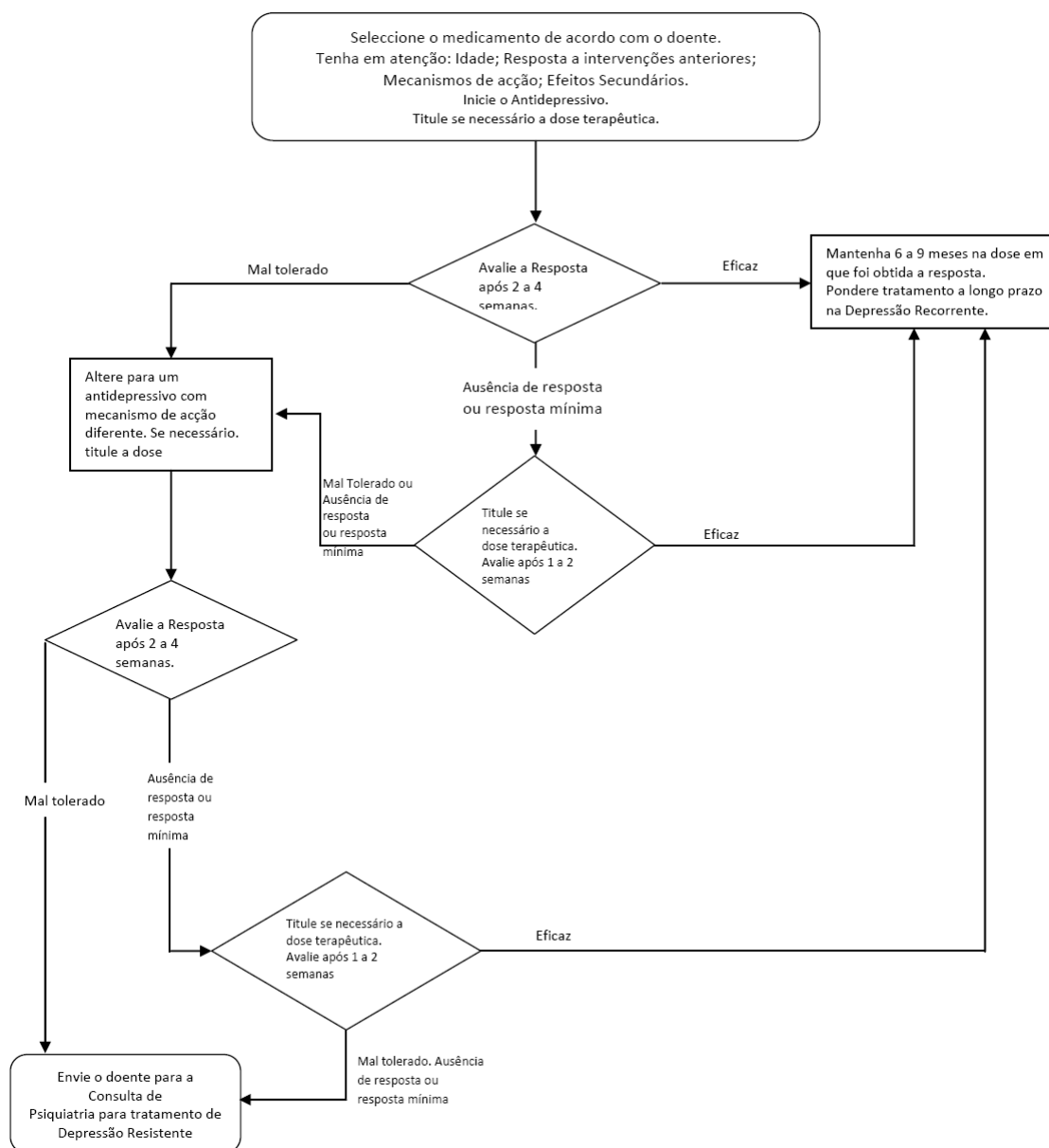
82. Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2010; 71(10): 1259-72.
83. Fava M, Judge R, Hoog SL, Nilsson ME, Koke SC. Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder: changes in weight with long-term treatment. *J Clin Psychiatry* 2000 Nov; 61(11):863-7.
84. Michelson D, Amsterdam JD, Quitkin FM, Reimherr FW, Rosenbaum JF, Zajecka J, Sundell KL, Kim Y, Beasley CM. Changes in weight during a 1-year trial of fluoxetine. *Am J Psychiatry* 1999; 156(8): 1170-6.
85. Glassman A, Shapiro P. Depression and the course of Coronary Artery Disease. *Am J Psychiatry* 1998; 155:4-11.
86. Ford DE, Mead LA, Chang PP, Cooper-Patrick L, Wang NY, Klag MJ. Depression is a risk factor for coronary artery disease in men: the precursors study. *Arch Intern Med* 1998; 158:1422-1426.
87. Carney RM, Freedland KE. Depression and coronary heart disease: more pieces of the puzzle. *Am J Psychiatry* 2007; 164:1307–1309
88. Crum RM, Cooper-Patrick L, Ford DE. Depressive symptoms among general medical patients: prevalence and one-year outcome. *Psychosom Med* 1994; 56:109–117.
89. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA*. 2002;288:701-709.
90. Avery A, Winokur G. Mortality in depressed patients treated with electroconvulsive therapy and antidepressants. *Archives of General Psychiatry* 1976; 33:1029 -1037.
91. Pratt LA, Ford D, Crum R, Armenian HK, Gallo JJ, Eaton WW. Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction. *Circulation*. 1996; 94:3123–3129.
92. Penttinen J, Valonen P. Use of psychotropic drugs and risk of myocardial infarction: a case-control study in Finnish farmers. *Int J Epidemiol* 1996; 25(4):760-2.
93. Thorogood M, Cowen P, Mann J, Murphy M, Vessey M. Fatal myocardial infarction and use of psychotropic drugs in young women. *Lancet* 1992; 340:1067-68.
94. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger JT Jr, Krishnan KR, van Zyl LT, Swenson JR, Finkel MS, Landau C, Shapiro PA, Pepine CJ, Mardekian J, Harrison WM, Barton D, McIvor M. Sertraline treatment of major depression in patients with acute myocardial infarction or unstable angina – Sertraline antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHEART group). *JAMA* 2002; 288(6):701-9.
95. Cohen HW, Gibson G, Alderman MH. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. *Am J Med* 2000; 108(1):2-8.
96. Hindmarch I, Alford C, Barwell F, Kerr JS. Measuring the side effects of psychotropics: the behavioural toxicity of antidepressants. *J Psychopharmacol* 1992; 6(2):198-203.
97. Kerr JS, Hindmarch I. Citalopram and other antidepressants: comparative effects on cognitive function and psychomotor performance. *J Serotonin Research* 1996; 3:123-129.
98. Brunnauer A, Laux G, Soyka M, Möller H-J. Antidepressants and driving ability: results from a clinical study. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:1776-1781.



Francisco George
Diretor-Geral da Saúde

ANEXOS

Anexo I: Algoritmo clínico/árvore de decisão



Adaptado de: Taylor D, Paton C, Kapur S. The Maudsley Prescribing Guidelines 10th Edition. Informa Healthcare ²⁰

Anexo II: Bilhete de identidade dos indicadores

Designação	Percentagem de inscritos com diagnóstico de depressão, a quem foi prescrita terapêutica antidepressiva, durante pelo menos 6 meses		
Dimensão	Efectividade	Entidade gestora	ACES
Norma	Prescrição de Antidepressivos	Período aplicável	Ano
Objectivo	Aplicar a Norma da DGS		
Descrição do indicador	Indicador que exprime a capacidade de diagnóstico e terapêutica		
Frequência de monitorização	Trimestral	Unidade de medida	Percentagem
Responsável pela monitorização	ACES / ARS	Fórmula	$A / B \times 100$
		Output	Percentagem de inscritos
Prazo entrega reporting	Dia 25 do mês n+1	Valor de referência	A definir ao fim de um ano de aplicação da norma
Órgão fiscalizador	ARS	Meta	A definir ao fim de um ano de aplicação da norma
Crítérios de inclusão	<p>Numerador:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Denominador; - Ter prescrição de antidepressivos (GFT 2.9.3) durante pelo menos 6 meses. <p>Denominador:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ter inscrição no ACES, no período em análise; - Ter diagnóstico de depressão (P76) sinalizado como activo na sua lista de problemas, durante pelo menos 6 meses. 		
Observações			
Factor crítico			
Variáveis	Definição	Fonte informação/ SI	Unidade de medida
A - Numerador	N.º de inscritos com diagnóstico de depressão e prescrição de antidepressivos durante pelo menos 6 meses	SI USF/UCSP	N.º de inscritos
B - Denominador	N.º de inscritos com diagnóstico de depressão durante pelo menos 6 meses	SI USF/UCSP	N.º de inscritos

Designação	Percentagem de suicídios em inscritos com diagnóstico de depressão com prescrição de terapêutica antidepressiva		
Dimensão	Efectividade	Entidade gestora	ACES
Norma	Prescrição de Antidepressivos	Período aplicável	Ano
Objectivo	Aplicar a Norma da DGS		
Descrição do indicador	Indicador que exprime a capacidade de diagnóstico e terapêutica		
Frequência de monitorização	Trimestral	Unidade de medida	Percentagem
Responsável pela monitorização	ACES / ARS	Fórmula	A / B x 100
		Output	Percentagem de inscritos
Prazo entrega reporting	Dia 25 do mês n+1	Valor de referência	A definir ao fim de um ano de aplicação da norma
Órgão fiscalizador	ARS	Meta	A definir ao fim de um ano de aplicação da norma
Crítérios de inclusão	<p>Numerador:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Denominador; - Ter registo de suicídio (P77), no período em análise. <p>Denominador:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ter inscrição no ACES, no período em análise; - Ter diagnóstico de depressão (P76) sinalizado como activo na sua lista de problemas; - Ter prescrição de antidepressivos (GFT 2.9.3). 		
Observações			
Factor crítico			
Variáveis	Definição	Fonte informação/ SI	Unidade de medida
A - Numerador	N.º de inscritos com diagnóstico de depressão em terapêutica antidepressiva com registo de suicídio	SI USF/UCSP	N.º de inscritos
B - Denominador	N.º de inscritos com diagnóstico de depressão em terapêutica antidepressiva	SI USF/UCSP	N.º de inscritos

Designação	Valor médio com medicamentos antidepressivos prescritos por inscrito com diagnóstico de depressão		
Dimensão	Eficiência	Entidade gestora	ACES
Norma	Prescrição de Antidepressivos	Período aplicável	Ano
Objectivo	Aplicar a Norma da DGS		
Descrição do indicador	Indicador que exprime a capacidade de diagnóstico e terapêutica		
Frequência de monitorização	Trimestral	Unidade de medida	Valor médio
Responsável pela monitorização	ACES / ARS	Fórmula	A / B
		Output	Valor médio
Prazo entrega reporting	Dia 25 do mês n+1	Valor de referência	A definir ao fim de um ano de aplicação da norma
Órgão fiscalizador	ARS	Meta	A definir ao fim de um ano de aplicação da norma
Crítérios de inclusão	<p>Numerador:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Denominador; - Valor total da prescrição de antidepressivos (GFT 2.9.3). <p>Denominador:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ter inscrição no ACES, no período em análise; - Ter diagnóstico de depressão (P76) sinalizado como activo na sua lista de problemas; - Ter prescrição de antidepressivos (GFT 2.9.3). 		
Observações			
Factor crítico			
Variáveis	Definição	Fonte informação/ SI	Unidade de medida
A - Numerador	Valor total da prescrição de antidepressivos em inscritos com diagnóstico de depressão	SI USF/UCSP	€
B - Denominador	N.º de inscritos com diagnóstico de depressão em terapêutica antidepressiva	SI USF/UCSP	N.º de inscritos

Designação	Valor médio com medicamentos antidepressivos prescritos por inscrito com diagnóstico de perturbações de ansiedade		
Dimensão	Eficiência	Entidade gestora	ACES
Norma	Prescrição de Antidepressivos	Período aplicável	Ano
Objectivo	Aplicar a Norma da DGS		
Descrição do indicador	Indicador que exprime a capacidade de diagnóstico e terapêutica		
Frequência de monitorização	Trimestral	Unidade de medida	Valor médio
Responsável pela monitorização	ACES / ARS	Fórmula	A / B
		Output	Valor médio
Prazo entrega reporting	Dia 25 do mês n+1	Valor de referência	A definir ao fim de um ano de aplicação da norma
Órgão fiscalizador	ARS	Meta	A definir ao fim de um ano de aplicação da norma
Crítérios de inclusão	<p>Numerador:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Denominador; - Valor total da prescrição de antidepressivos (GFT 2.9.3). <p>Denominador:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ter inscrição no ACES, no período em análise; - Ter diagnóstico de perturbação de ansiedade (P74) sinalizado como activo na sua lista de problemas; - Ter prescrição de antidepressivos (GFT 2.9.3). 		
Observações			
Factor crítico			
Variáveis	Definição	Fonte informação/ SI	Unidade de medida
A - Numerador	Valor total da prescrição de antidepressivos em inscritos com diagnóstico de perturbação de ansiedade	SI USF/UCSP	€
B - Denominador	N.º de inscritos com diagnóstico de perturbação de ansiedade em terapêutica antidepressiva	SI USF/UCSP	N.º de inscritos

Anexo III: Quadros, tabelas e gráficos

Quadro 1 – Antidepressivos - Classificação

Antidepressivos Tricíclicos (ADT)	amitriptilina, clomipramina, dosulepina, imipramina, nortriptilina, trimipramina
Inibidores da Recaptação da Serotonina SSRI	citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina
Inibidores da Recaptação da Noradrenalina	reboxetina
Inibidores da Recaptação da Serotonina e noradrenalina (SNRI)	duloxetina, milnaciprano, venlafaxina
Inibidores da Recaptação da noradrenalina e dopamina	bupropiom
Inibidores Reversíveis da mono-amino-oxidase A (RIMA)	moclobemida, pirlindol
Antagonistas parciais dos receptores 5-HT	trazodona
Antagonistas dos receptores α_2 (NaSSAs)	mianserina, mirtazepina
Agonistas dos receptores da melatonina e antagonistas 5HT2c	agomelatina
Outros	maprotilina, tianeptina

Quadro 2 – Mecanismo de Acção dos Antidepressivos

FÁRMACO CLASSE	OU	INIBIÇÃO MAO		ACÇÃO RECEPTOR MONOAMINAS		INIBIÇÃO REUPTAKE MONOAMINAS			OUTROS
		A	B	5-HT2	α2	5-HT	NA	DA	
		NA 5-HT DA Tiramina	DA Tiramina	Bloqueador	Aumenta libertação NA e 5-HT				
SSRIs						+++			
<i>Amitriptilina</i>						+++	++		Anti-Ach +++
<i>Imipramina</i>						+++	++		Anti-Ach ++
<i>Clomipramina</i>						+++	+		Anti-Ach ++
<i>Nortriptilina</i>						+	+++		Anti-Ach ++
<i>Trazodona</i>				+++		+			Anti-H1 Anti-α1
<i>Mirtazapina</i>				+++	+++				Anti-H1 Anti 5-HT3
<i>Mianserina</i>				+++	+++				Anti-α1
<i>Venlafaxina</i>						+++	++ >150mg	+	>225mg
<i>Duloxetina</i>						+++	+++	+	
I-MAO		+++	+++						
<i>Moclobemida</i>		++							
<i>Reboxetina</i>							+++		
<i>Agomelatina</i>				+++					Agonista MT1 e MT2 e Antagonista 5HT2c

Adaptado de "Clinical Guidelines for antidepressant use in primary and secondary care; NHS Foundation Trust, February 2010"⁵⁸

Quadro 3 - Interações Medicamentos dos SSRI

DOENTE ESTÁ A TOMAR:	INDICAÇÃO:	ALTERNATIVAS:
<i>AINEs</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar SSRI • Eventualmente prescrever fármacos gastroprotectores juntamente com SSRI 	<ul style="list-style-type: none"> • Mirtazapina • Moclobemida • Trazodona <p><i>Iniciados apenas por especialistas:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mianserina • Reboxetina • Mirtazapina (doentes com varfarina poderão apresentar ligeiros aumentos do INR)
<i>Varfarina ou heparina</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar SSRI 	<ul style="list-style-type: none"> • Mirtazapina • Trazodona, se aspirina for usada como agente único
<i>Aspirina</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Usar SSRI com precaução • Se não existirem alternativas, prescrever fármacos gastroprotectores juntamente com SSRI 	<ul style="list-style-type: none"> • Mirtazapina • Trazodona, se aspirina for usada como agente único
<i>Fármacos “triptanos” para enxaqueca</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Não utilizar SSRIs 	<p><i>Iniciados apenas por especialistas:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mianserina • Reboxetina
<i>Inibidores da MAO-B (selegilina, rasagilina)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar SSRI 	<ul style="list-style-type: none"> • Mirtazapina • Moclobemida • Citalopram • Sertralina
<i>Flecainida ou propafenona</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Sertralina 	<p><i>Em 2ª linha:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Escitalopram • Citalopram • Sertralina
<i>Teofilina Clozapina Metadona Tizamidina</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar fluvoxamina 	<p><i>Em 2ª linha:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Escitalopram
<i>Atomoxetina</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Não utilizar fluoxetina ou paroxetina 	<p><i>Em 2ª linha:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Escitalopram

Adaptado de “Clinical Guidelines for antidepressant use in primary and secondary care; NHS Foundation Trust, February 2010”⁵⁸

Quadro 4 – Substituição de Antidepressivos

PARA: DE:	TRICÍCLICOS	CITALOPRAM ESCITALOPRAM SERTRALINA	FLUOXETINA	TRAZODON A	MOCLOBEMID A	VENLAFAXINA	DULOXETINA	MIRTAZAPIN A
TRICÍCLICOS	CT	CT	CT	CT	7d	CT Iniciar venlafaxina a 37,5mg/dia	CT	CT
CITALOPRAM ESCITALOPRAM SERTRALINA	CT	CT Retirar fármaco 1 e iniciar fármaco 2 com metade da dose pretendida	CT Retirar fármaco 1 e iniciar fármaco 2 com metade da dose pretendida		7d (14 dias se sertralina)	CT Iniciar venlafaxina 37,5mg/dia e aumentar lentamente	CT OU parar SSRI e iniciar duloxetina 60mg/dia	CT
FLUOXETINA	4-7D	4-7D		4-7D	WASHOUT 5 SEMANAS	P Iniciar venlafaxina 37,5mg e aumentar lentamente	CT OU parar SSRI e iniciar duloxetina 60mg/dia	4-7D
TRAZODONA	CT	P	P		7D	CT Iniciar venlafaxina a 37,5mg/dia	CT	P
MOCLOBEMIDA	1D	1D	1D	1D		1D	1D	1D
VENLAFAXINA	CT	CT Retirar fármaco 1 e iniciar fármaco 2 com metade da dose pretendida	CT Retirar fármaco 1 e iniciar fármaco 2 com metade da dose pretendida	CT	7d		P	CT
DULOXETINA	CT	1D	1D	1D	7d	1D		1D
MIRTAZAPINA	P	P	P	P	7d	CT	P	

Adaptado de "Clinical Guidelines for antidepressant use in primary and secondary care; NHS Foundation Trust, February 2010"⁵⁸

CT: "Cruzamento/cross-taper", iniciar fármaco 2 em doses baixas

P: Parar fármaco 1 antes de iniciar fármaco 2, sem necessidade de período de washout

#d: Permitir um período de washout de #dias após parar fármaco 1 e antes de iniciar fármaco 2 (em dose baixa)

Quadro 5 – Sintomas de Supressão de Antidepressivos

IMAO	Tricíclicos	SSRIs e relacionados
<p>Comum: Agitação Irritabilidade Ataxia Perturbações motoras Insónia Sonolência Sonhos vívidos Défice cognitivo Lentificação/pressão do discurso</p> <p>Ocasionalmente: Alucinações Delírios paranóides</p>	<p>Comum: Sintomas semelhantes aos da gripe (arrepios, mialgia, sudorese excessiva, enxaquecas, náusea) Insónia Sonhos excessivos</p> <p>Ocasionalmente: Perturbações do movimento Mania Arritmia cardíaca Amitriptilina Imipramina</p>	<p>Comum: Sintomas semelhantes aos da gripe Sensações semelhantes ao choque Tonturas exacerbadas pelo movimento Insónia Sonhos excessivos (vívidos) Irritabilidade Crises de choro</p> <p>Ocasionalmente: Perturbações do movimento Problemas de concentração e de memória</p> <p>Paroxetina Venlafaxina</p>
<p>Fármacos mais Todos frequentemente relacionados com sintomas de supressão</p>		

Adaptado de "Clinical Guidelines for antidepressant use in primary and secondary care; NHS Foundation Trust, February 2010"⁵⁸ e de Maudsley Clinical Guidelines